

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ  
КАФЕДРА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64-036 (043.3)

Потужний Ігор Анатолійович

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У  
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

14.01.12 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:  
Кириченко Наталія Миколаївна,  
кандидат мед. наук, доцент

Суми - 2013

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Механізми патогенетичного зв'язку артеріальної гіпертензії та порушення вуглеводного обміну .....	8
1.2 Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу.....	10
1.3 Серцево-судинний ризик та цільові рівні артеріального тиску, показників вуглеводного та ліпідного обмінів.....	12
1.4 Метаболічна терапія при поєднанні артеріальної гіпертензії та цукрового діабету .....	15
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1. Матеріали та методи дослідження.....	21
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих .....	25
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	32
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....	39
ВИСНОВКИ.....	41
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	43

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АО – абдомінальне ожиріння

АРА II – антагоністи ангіотензинових рецепторів II типу

ГК – гіпертонічний криз

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДЛП – дисліпопротеїнемія

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ЕКГ – електрокардіографія

ЕХО КС – ехокардіоскопія

ЗХС – загальний холестерин

іАПФ – інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту

ІМТ – індекс маси тіла

ІР - інсулінорезистентність

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР - кінцевий систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МС – метаболічний синдром

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

РААС – ренін ангіотензин альдостеронові система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СК – сечова кислота

СН – серцева недостатність

СНЗ АТ – ступінь нічного зниження АТ

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) є одними з найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі, поширеність яких зростає з кожним роком [5, 21, 26, 34]. На теперішній час до 50% дорослого населення Європи, Азії, Америки страждають на АГ, особливо в економічно розвинених країнах. Спостерігається ріст захворюваності на АГ з віком, що пов'язано з природнім старінням організму. За даними офіційної статистики на 2011 рік в Україні зареєстровано понад 12 млн. хворих на АГ, що складає 32,2% дорослого населення [8]. Однак, за результатами епідеміологічних досліджень підвищений АТ мають від 36 до 44 % дорослого населення України [26].

ЦД в країнах світу охоплює від 2 до 8% населення [5, 14, 22, 28]. За даними Міжнародної федерації діабету, в даний час в світі налічується 366 млн хворих на ЦД [32]. В Україні офіційно зареєстровано більше 1 млн. 100 тис. хворих на цю патологію [42]. Поширеність ЦД з кожним роком постійно зростає, також збільшується смертність, обумовлена його ускладненнями [10, 42]. Так за прогнозами дослідників до 2030 року захворюваність в світі на цукровий діабет зросте до 438 млн. [32].

ЦД 2 типу як супутнє захворювання часто зустрічається у хворих на АГ, значно збільшуючи захворюваність і смертність, головним чином серцево-судинну [30, 31]. Так, на даний час, ЦД 2 типу вважається одним з найбільш вагомих та агресивних факторів ризику серцево-судинних захворювань [2, 3, 7]. До 80% хворих на ЦД помирають від серцево-судинних ускладнень [10, 14, 32].

За даними багатьох досліджень в 65-90% хворих на ЦД мають підвищений АТ, тобто в 2-3 рази частіше, ніж в загальній популяції [3, 16, 22, 37]. 85-90% хворих на цукровий діабет мають 2 тип, 10-15% - 1 тип цукрового діабету [11, 34, 41].

Поєднання даних патологій супроводжується метаболічними порушеннями, оксидантним стресом, швидким розвитком атеросклерозу,

зниженням рівня оксиду азоту та більш швидким розвитком ускладнень ЦД, зокрема макро- та мікроангіопатій [7, 12, 47].

**Мета:** Дослідження особливостей клінічного перебігу АГ у хворих на ЦД. На підставі отриманих даних, вдосконалити ефективність лікування, шляхом використання антиоксиданту мексикору.

**Задачі дослідження:**

1. Провести вивчення тяжкості перебігу АГ, особливості добового профілю АТ у хворих з ЦД 2 типу.
2. Оцінити ступінь порушень ліпідного обміну та ехокардіографічних показників у хворих на АГ з ЦД 2 типу.
3. Оцінити ефективність метаболічної терапії на фоні стандартної терапії АГ та ЦД 2 типу, та розробити диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет .

**Об'єкт дослідження** –артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Предмет дослідження** – метаболічна терапія на фоні базисної терапії хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

**Методи дослідження:**

1. Клінічний аналіз крові.
2. Визначення глікемії натще, глікемічного профілю, глікозильованого гемоглобіну.
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів загального холестерину ( ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), загальних тригліцеридів (ЗГТ), сечової кислоти, креатиніну, амінотрансфераз.
4. Підрахунок індекса маси тіла (ІМТ)
5. Вимірювання АТ в динаміці
6. ЕКГ
7. Кількісна двомірна ЕхоКГ.
8. Добове моніторування АТ (ДМАТ).

**Наукова новизна.** Вивчено вплив метаболічної терапії на фоні стандартної терапії на клінічний перебіг АГ, добовий профіль АТ, показники ліпідного спектру, структурно-функціональний стан міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет. Запропоновано схему лікування АГ з додаванням метаболічної терапії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір та клінічне обстеження хворих в динаміці лікування. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дослідження.**

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми, 2013 р.)

Опубліковано тези:

1. «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії на фоні цукрового діабету» // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини». – Суми-2012.
2. «Ефективність застосування препарату мексикор в комплексній терапії артеріальної гіпертензії на фоні цукрового діабету». // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини». – Суми-2013.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Механізми патогенетичного зв'язку артеріальної гіпертензії та порушення вуглеводного обміну

В основі розвитку та прогресування АГ та ЦД в багатьох випадках лежать спільні патогенетичні механізми [21, 40, 41, 73].

В основі комплексу взаємопов'язаних порушень, які входять в поняття метаболічний синдром [23, 60], вуглеводного, жирового обміну, а також регуляції АТ та функції ендотелію ведучим патогенетичним механізмом є інсулінорезистентність [4, 23, 26, 41]. Також важливими факторами в розвитку АГ при ЦД є затримка натрію і води в організмі, внутрішньоклітинне накопичення натрію і кальцію [16, 39].

Вісцеральне ожиріння є одним з ключових моментів розвитку інсулінорезистентності. Інтенсивний ліполіз в вісцеральних адіпоцитах призводить до надлишковому надходженню вільних жирних кислот в порталну систему і печінку, що ускладнює зв'язування інсуліну гепатоцитами, що сприяє системній гіперінсулінемії. Також надлишкове надходження вільних жирних кислот активує процеси глюконеогенезу, що призводить до посилення продукції глюкози печінкою. Вільні жирні кислоти, що надходять в кровоток, порушують функцію інсулінових рецепторів і посилюють інсулінорезистентність [4].

Надмірне вивільнення вільних жирних кислот, які є субстратом для синтезу ТГ, призводить до посилення продукції ЛПДНЩ з одночасним зниженням елімінації ЛПНЩ та ЛПДНЩ внаслідок зменшення активності ліпопротеїдліпази та печінкової тригліцеридліпази. В результаті чого збільшується тривалість циркуляції атерогенних ліпопротеїдів, а рівень ЛПВЩ знижується так як субстратом для їх синтезу є продукти ліполізу ЛПНЩ та ЛПДНЩ [4, 39, 73].

АГ є частим супутником комплексу метаболічних порушень, які розглядаються в рамках синдрому інсулінорезистентності. Її появу зв'язують



з ростом активності центральних ядер симпатичної нервової системи під дією гіперінсулінемії, що виникає як компенсаторний механізм на фоні зниження чутливості тканин до інсуліну. Активація симпатичної нервової системи та її вплив на серце, що проявляється збільшенням серцевого викиду, судини, що проявляється вазоконстрикцією та нирки, що проявляється підвищенням реабсорбції натрію, призводить до появи АГ [4, 26, 73].

АГ також сприяє розвитку та підтриманню інсулінорезистентності. Тривале підвищення симпатичної активності в скелетних м'язах викликає погіршення кровотоку в скелетних м'язах, які є основним споживачем глюкози призводить до подальшого наростання інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії [4, 39].

Порушення нервових центрів регуляції АГ супроводжується посиленням пресорного впливу гіпоталамо-гіпофізарної області, що призводить до стимуляції вазоспастичних реакцій, збільшенню об'єму позаклітинної рідини, посиленню секреції вазопресину і підвищенню активності симпато-адреналової системи. В той же час порушується барорецепторний механізм і знижується активність депресорних факторів. Як наслідок стимулюється зростання загального периферичного судинного опору, підвищується систолічний АТ. Одночасно посилюється секреція катехоламінів і глюкокортикоїдів за рахунок підвищення активності симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової систем, що призводить до збільшення серцевого викиду та підвищенню діастолічного АТ. В свою чергу, ендокринні фактори викликають реакцію підшлункової залози і активацію глікогенолізу. Активується вуглеводний обмін. Це сприяє підвищенню концентрації глюкози в крові і потребує підвищення продукції інсуліну. Підвищення секреції інсуліну відбувається аналогічно постпрандіальній секреції, однак пусковим сигналом є не прийом їжі, а підвищення АТ. Інсулін підвищує активність симпато-адреналової системи і, як наслідок, збільшує серцевий викид і сприяє подальшому росту АТ [73].

Ураження ССС асоціюється з мікро- і макроангіопатіями, які, безумовно, є патогенетичним субстратом для розвитку міокардіодистрофії,

ІХС, діастолічної дисфункції, ХСН [10, 76]. Ураження серця доповнюється розвитком діабетичної вегетативної нейропатії серця, що погіршує клінічний перебіг та прогноз [10].

Оксидативний стрес також відіграє важливу роль у розвитку судинних ускладнень діабету [7, 62]. Гіперглікемія призводить до інтенсивного утворення вільних радикалів, високореакціонноспособних сполук, які можуть з'єднуватися з молекулами ліпідів, що сприяє ранньому розвитку атеросклерозу [12, 61, 73]. А зв'язування молекули оксиду азоту (NO), секретується ендотелієм судин і є потужним вазодилататором, інгібує його дію, що ще більше погіршує ендотеліальну дисфункцію, яка прискорює розвиток макроангіопатій та атеросклерозу [7, 11, 47, 62].

Таким чином, окислювальний стрес відіграє важливу роль у порушенні ендотелінзалежної регуляції коронарного кровотоку, а так ж у розвитку периваскулярного фіброзу і порушень в автономних нервових волокнах і в скоротливій системі міокарда [11, 17, 19].

Крім того відбувається зниження активності антиоксидантної системи в організмі, яка представлена глутатіоном, глутатіонпероксидазою, каталазою, супероксиддисмутази, вітамінами А, Е, С і іншими антиоксидантами [11, 17, 19].

## **1.2 Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу**

В 50-70% відсотків випадків АГ передуює розвитку порушення вуглеводного обміну [1, 26]. Підвищений АТ в таких випадках відноситься до одного з найбільш ранніх симптомів метаболічного синдрому [1, 60]. Як правило такі хворі тривалий час спостерігаються з діагнозом Гіпертонічна хвороба [67, 68]. Зазвичай вони мають надлишкову масу тіла, порушення ліпідного обміну, пізніше у них з'являються ознаки порушення толерантності до глюкози, які в 40% відсотків випадків трансформуються у розгорнуту картину цукрового діабету 2 типу [66, 67, 73].

До характерних ознаках, що характеризують перебіг АГ у хворих на ЦД 2 типу можна віднести більш часте виявлення збільшення пульсового тиску (різниця між систолічним і діастолічним АТ), що в останні роки асоціюється з більш високою імовірністю розвитку серцево-судинних ускладнень і в рекомендаціях по АГ зазначене, як додатковий фактор ризику [30, 31, 90].

Для хворих на ЦД характерні значні порушення авторегуляції АТ, що нерідко маніфестує ортостатичною гіпотонією, яка ускладнює проведення адекватного контролю за АТ [10]. Що пов'язано з характерним ускладненням цукрового діабету – автономної полінейропатії, що призводить до порушення тону симпатичної та парасимпатичної нервової системи внаслідок чого порушується іннервація судин і підтримка їх тону [10, 40]. У таких хворих частіше реєструється підвищений артеріальний тиск під час фізичного навантаження та в нічний час. Слід зазначити, що вказані відмінності можуть частково пояснити більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД з АГ [11, 31, 77, 90]. Порушення вегетативної іннервації різко знижує адаптаційні можливості серцево-судинної системи до фізичних навантажень. Крім того, денервация серця призводить до високої частоти безбольової ішемії міокарда [10].

Також у хворих на АГ і ЦД відмічається порушення добового коливання АТ. Більшість таких хворих відносяться до категорії нон-діперів, тобто у них відсутнє зниження АТ в нічний час, або найтікерів, тобто в нічні години відмічається значне підвищення АТ порівняно з денними показниками, що асоціюється з більш частим ураженням органів-мішеней, зокрема серця та нирок [10, 55, 68]. На думку дослідників ці порушення також обумовлені ураженням автономної нервової системи (автономної полінейропатії), яка втрачає здатність до регуляції судинного тону [10, 40]. Такий ритм коливання добового АТ пов'язаний з максимальним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень як для хворих на цукровий діабет так і без нього [65, 68]. Є дані що порушення циркадного ритму АТ, параметрів циркадного профілю АТ з формуванням «non-dippers» потребує проведення

скринінгу щодо синдрому апное уві сні (особливо у випадках резистентних гіпертоній) [65].

Також при поєднанні АГ і ЦД характерний розвиток резистентної АГ, тобто для контролю АТ потрібно застосовувати три і більше антигіпертензивних препаратів [11].

Поєднання АГ, дисліпідемії з діабетичними мікро- та макроангіопатіями, кожна з яких є самостійним фактором серцево-судинного ризику, взаємно посилюють тяжкість перебігу цих патологій. Органи мішені у хворих на діабетичну мікроангіопатію уражаються частіше і раніше, ніж у хворих на АГ без діабету. Набагато раніше формується гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, а в осіб з ожирінням розвивається і ексцентрична гіпертрофія, що може призводити до діабетичної кардіопатії і застійної серцевої недостатності. [32, 50, 59, 64] На момент встановлення діагнозу ЦД у 50% пацієнтів вже наявні мікро-або макросудинних ускладнення [2, 5, 7]. ССЗ не тільки частіше зустрічаються у пацієнтів з ЦД – вони протікають у них більш агресивно [43].

Не менш складну проблему представляє взаємозв'язок ІХС та ЦД. За наявності двох зазначених захворювань хворого слід відносити до групи високого або дуже високого кардіоваскулярного ризику [26, 46].

За наявності ЦД ризик розвитку ІХС в 4 рази вище в порівнянні з загальною популяцією [32, 80, 92]. А поєднання АГ з ЦД у 2–7 разів підвищує ризик і пришвидшує розвиток ІХС, інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу, нефропатії, ретинопатії, а також утричі підвищує абсолютний ризик серцево-судинної смертності порівняно з хворими з АГ без ЦД [37, 66, 80].

### **1.3 Серцево-судинний ризик та цільові рівні артеріального тиску, показники вуглеводного та ліпідного обмінів**

Наявність ЦД 2 типу сама по собі обумовлює високий ризик серцево-судинних ускладнень [6, 25, 26]. При поєднанні з АГ ризик серцево-судинних

ускладненень значно підвищується і погіршується проноз [2, 26, 30]. Відносний ризик смерті в осіб з порушеною толерантністю до глюкози підвищено на 30%, в осіб з недіагностованим ЦД - на 80% і у людей, яким встановлено діагноз ЦД, відносний ризик смерті збільшений в 2,8 рази в порівнянні з особами, які не мають ЦД [2, 22]. Серцево-судинні ускладнення - причина смерті більше 60% хворих на ЦД 2го типу [50,7 5].

Відомо, що ЦД - незалежний фактор ризику розвитку АГ. Рівень АТ, що перевищує 130/80 мм рт. ст., відзначається у 80% хворих на ЦД 2 типу. У той же час АГ є незалежним чинником ризику розвитку ЦД. Діабет у осіб з АГ розвивається в 3-4 рази частіше, ніж в осіб без даної патології. Слід зазначити, що АГ у хворих на ЦД 2 типу є більш важливим фактором серцево-судинного ризику, ніж в осіб без ЦД [26].

Не менш складну проблему представляє взаємозв'язок ІХС та ЦД. За наявності двох зазначених захворювань хворого слід відносити до групи високого або дуже високого кардіоваскулярного ризику. На тлі ЦД в 2-4 рази частіше розвиваються інфаркт міокарда (ІМ), ішемічний інсульт і ураження периферичних артерій. Встановлено, що особи з ЦД без ІМ в анамнезі мають такий же ризик серцево-судинних ускладнень, як і постінфарктним хворі без ЦД, а у пацієнтів з ЦД, які перенесли ІМ, цей ризик вище в 8-10 разів [26].

В структурі смертності хворих на ЦД основне місце займають інфаркт міокарда (55%) та інсульт (29%) [5, 7]. При поєднанні АГ і ЦД у пацієнтів значно підвищується ризик раптової смерті, тривалість життя коротша на 1/3 порівняно зі здоровими [5, 47].

У дослідженнях MRFIT і PROCAM було підтверджено, що при поєднанні АГ і ЦД абсолютний ризик серцево-судинної смертності підвищується в 2-3 рази [3, 30].

За літературними даними контроль артеріального тиску (АТ) у хворих на цукровий діабет може мати вирішальне значення для поліпшення прогнозу [3, 12, 26, 31, 43, 66]. Гіпотензивна терапія повинна бути особливо «агресивною» з метою досягнення зниження АТ нижче 130/80 мм рт. ст. [8,

12, 31, 37, 74, 91]. Оптимальним є найнижчий тиск, який добре переноситься хворим [60, 82].

Результатами численних досліджень UKPDS, HOT, HOPE підтримання АТ на такому рівні достовірно знижувало ризик серцево-судинних ускладнень частоту смертності від серцево-судинних ускладнень і загальну смертність [6, 64, 83, 86, 88].

В лікуванні ЦД, незалежно від наявності АГ, важливим є досягнення компенсації хвороби. Критерії компенсації ЦД (ВООЗ, 1999): глікемія натще -  $\leq 6,1$  ммоль/л, рівень постпрандіальної глікемії -  $< 7,5$  ммоль/л, [12, 52, 54, 69].

Результати численних досліджень ADVANCE, ACCORD і VADT переконливо показали роль глікемічного контролю в запобіганні мікросудинних ускладнень ЦД [56, 74, 79, 81, 86, 89].

Результати 10-річного дослідження DCCT переконливо довели, що частий самоконтроль і підтримання рівня глюкози крові в межах, близьких до нормальних, призводить до значного зниження ризику пізніх ускладнень, викликаних ЦД, і зменшенню ступеня їх тяжкості [5].

Значення HbA1c для оцінки вуглеводного обміну і попередження розвитку мікроангіопатій у хворих на ЦД на даний час вважається золотим стандартом в оцінці глікемічного статусу [2, 33]. Провідна роль визначення HbA1c була підтверджена результатами досліджень DCCT та UKPDS [2, 5, 33]. Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) має складати не більше - 6,5% [12, 52, 69].

Особливості ліпідного спектру при ЦД 2 типу характеризується «ліпідної тріадою», яка включає збільшення концентрації тригліцеридів, зниження рівня холестерину ЛПВЩ і переважання в крові ЛПНЩ [4, 6, 84]. Доведено, що сукупність цих метаболічних порушень створює більш високу вірогідність розвитку атеросклеротичних уражень у хворих на ЦД ніж традиційні фактори ризику [4].

Рівень загального ХС  $< 4,5$  ммоль/л (175 мг/дл) і ХС ЛПНЩ  $< 2,5$  ммоль/л (100 мг/дл) є оптимальним, тому він визначений як цільовий рівень терапії у вторинній профілактиці [46, 53, 85].

Таким чином, інтенсивний контроль, як мінімум, артеріального тиску, показників ліпідного обміну та глюкози в крові дозволяє значно знизити рівень серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з ЦД 2-го типу [43].

#### **1.4. Метаболічна терапія при поєднанні артеріальної гіпертензії та цукрового діабету**

Згідно сучасних рекомендацій хворі на АГ та ЦД обов'язково повинні отримувати антигіпертензивну, гіполіпідемічну, гіпоглікемічну, антиагрегантну терапію. Зважаючи на патогенетичні особливості одночасного протікання даних патологій, ефективним і перспективним напрямком лікування може бути метаболічна терапія [7, 10].

Лікування хворих на ЦД переслідує основну мету - не допустити розвитку або сповільнити прогресування важких судинних ускладнень ЦД, кожне з яких загрожує хворому або вираженим обмеженням працездатності, або летальним результатом (термінальна ниркова недостатність, інфаркт, інсульт). Тому лікування таких хворих повинно бути спрямоване на усунення всіх чинників ризику розвитку судинних ускладнень [7, 8].

Дані багатьох досліджень свідчать що одночасний активний вплив на показники артеріального тиску, ліпідного обміну, системи згортання крові дозволяє значно знизити ризик смертності та серцево-судинної захворюваності у хворих на ЦД, причому чим раніше розпочато така «агресивна» терапія, тим більш виражений ефект вона чинить [2].

Згідно сучасних рекомендацій з лікування АГ та ЦД, такі хворі обов'язково повинні отримувати антигіпертензивну, гіполіпідемічну, антиагрегантну терапію [3, 25, 43].

Вважається, що монотерапія АГ може бути ефективна не більш ніж у 30-50% хворих з м'якою та помірною АГ [8]. Причина невдач полягає у різноманітні патофізіологічних механізмів, що відіграють роль у виникненні

та стабілізації АГ, їх гетерогенності в окремих хворих, а також низької прихильності хворих до призначеного лікування [3].

У пацієнтів з високим і дуже високим ризиком слід починати лікування з використання комбінованої терапії АГ вже на перших етапах лікування [3, 8, 31, 40, 43].

Монотерапія будь-яким одним антигіпертензивним препаратом дозволяє досягти цільового рівня АТ не більше ніж у 50 % хворих, навіть при використанні максимальної дози лікарського засобу. Тому переважній більшості хворих на ЦД 2-го типу з самого початку показана комбінована антигіпертензивна терапія [27, 37].

У сучасних рекомендаціях зроблений акцент на використанні препаратів тривалої дії для забезпечення 24-годинної ефективності при одноразовому прийомі. Перевагами такого режиму терапії є простіший і стійкіший контроль АТ цілодобово. Крім цього, пацієнт одержує додатковий захист під час так званого ранкового підвищення АТ, а також у ситуаціях, коли пропущено (з тих чи інших причин) час прийому наступної дози препарату [47, 48, 54].

Очевидно, що терапія антиоксидантами не є первинною, але може бути корисною допоміжною терапією до стандартних схем лікування [7].

Зважаючи на патогенетичний вплив на клінічний перебіг АГ при ЦД метаболічних порушень, доцільним є призначення антиоксидантів в комплексній терапії [10].

До теперішнього часу немає єдиної класифікації антигіпоксантив. Це пояснюється тим, що препарати представлені сполуками з різних хімічних класів і механізм їх дії не завжди вивчений. До лікарських речовин з протигіпоксичну активністю можуть бути віднесені вітаміни В6 і К3, солі бурштинової кислоти (сукцинату), деякі похідні ГАМК, глютамінова кислота, малат натрію, цитохром С, АТФ, рибоксин, натрієва сіль АДФ, фосфокреатин, перфторан, гуанілтіомочевіна, амтізол та ін. [9].

Перспективними шляхами відновлення енергозабезпеченості клітин в умовах дефіциту кисню на сучасному етапі визнається обмеження окислення



жирних кислот, що може бути досягнуто блокадою  $\beta$ -окислення жирних кислот, або гальмуванням транспорту жирних кислот у мітохондрії шляхом інгібування карнітин-пальметінового комплексу [9]. Досягнення цих цілей компенсаторно збільшує утилізацію глюкози, стимулюючи менш кислородзатратний варіант синтезу АТФ. В останні час визнається особливо перспективним шлях поліпшення енергозабезпечення клітини шляхом стимуляції метаболічної ланки циклу Кребса. Такий ефект може бути досягнутий при використанні сукцинат містять речовин і зокрема 3-окси-6-метил-2-етилпірідину сукцинат (Мексикор) [9].

Рядом досліджень показано, що перспективним шляхом підвищення ефективності лікування АГ, особливо кризового перебігу, є застосування в комплексній терапії антиоксидантів, зокрема антиоксиданту – цитопротектора, зокрема 3-окси-6-метил-2-етилпірідіна сукцинат (Мексикор). Однак, ефективність використання даного препарату під контролем добового моніторингу артеріального тиску, електрокардіограми, вивчена недостатньо [17, 18, 78].

Метаболічна терапія — це лікування похідними, що утворюються в організмі. Перевагами її є: можливість усунення змін, зумовлених захворюванням; впевнена лікувальна дія та відсутність побічних впливів [57].

Поняття «метаболічна терапія» об'єднує значну кількість препаратів з різним механізмом дії, кінцевою метою застосування яких є забезпечення захисну ефекту. Дія метаболічних препаратів направлено на корекцію енергетичного обміну, профілактику дистрофічних процесів в різних органах і тканинах, захист клітинних структур від перекисного і вільнорадикального окислення, оптимізацію нейроендокринної регуляції, підвищення неспецифічної імунорезистентності [29, 35]. В цілому до основних переваг метаболічної терапії можна віднести: можливість її застосування як в гострих випадках (гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу), так і при хронічних формах серцево-судинних захворювань; одночасне позитивний вплив на кілька органів і систем (серце, мозок, сітківка ока, внутрішнє вухо, нирки, печінку, м'язова система), що

супроводжується не тільки поліпшенням функціонального стану органу-мішені, але і організму в цілому; широкий спектр метаболічних ефектів, спрямованих на захист від гострої ішемії, оксидативного стресу, на підтримку метаболізму на мінімальному ефективному рівні в умови хронічної гіпоксії; потенціювання дії серцево-судинних засобів (коронаролітиків за рахунок захисту NO і ендотелію від дії вільних радикалів; антиарітміков - підвищення електричної стабільності міокарда, тромболітиків та антиагрегантів - поліпшення місцевої реології); низьку частоту побічних ефектів і хорошу переносимість у пацієнтів різних вікових груп [13, 35].

В даний час особливий інтерес серед нових метаболічних препаратів представляє цітопротектори Мексикор - розроблене російськими вченими комплексне з'єднання, що володіє як антигіпоксантами (здатність зменшувати потреба клітини в кисні за рахунок наявності сукцинату), так і антиоксидантними властивостями (за рахунок піридинових основ). Ця «подвійна» фармакологічна дія препарату Мексикор робить його практично універсальним метаболічним засобом у комплексній терапії пацієнтів з кардіо-і цереброваскулярною патологією. Антигіпоксичний ефект цього препарату обумовлює можливість його клінічного застосування при патологічних станах, в основі яких лежить гостра або хронічна ішемія [13, 15, 18]. Роль антиоксидантних властивостей Мексикору не менш значима, адже в даний час добре відомо, що саме оксидативний стрес відіграє важливу роль в патогенезі розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, а також судинних ускладнень при ЦД [11, 17, 19].

Як антигіпоксанти Мексикор активує сукцинатдегідрогеназний шлях окислення глюкози, що зменшує процес окислення жирних кислот. Як антиоксидант знижує концентрацію ліпопероксидів в крові. Таким чином, опосередковано сприяє поліпшенню коронарного кровотоку [58].

Слід зазначити, що крім описаних ключових фармакологічних ефектів (антигіпоксичного і антиоксидантного), Мексикор володіє також цілим рядом інших властивостей: протиішемічну дію - поліпшує функціональний

стан ішемізованого міокарда, збільшує його коллатеральне кровообіг і активізує енергосинтезуючі процеси в зоні ішемії, що сприяє збереженню цілісності кардіоміоцитів та їх функціональної активності [19, 45, 71]; антиангінальний ефект - підвищує толерантність до фізичного навантаження у хворих зі стабільною стенокардією напруги і антиангінальну активність нітропрепаратів [19, 45, 72]; покращує реологічні властивості крові (зменшує в'язкість і плинність крові, інгібує агрегацію тромбоцитів, нормалізує порушену мікроциркуляцію на ранніх стадіях атерогенезу) [24, 45]; підвищує ефективність антиаритмічної терапії за рахунок власної антиаритмічної активності, зменшує прояви електричної нестабільності міокарда в умовах ішемії [24, 36]; гіпохолестеринемічну дію - знижує рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів при одночасному підвищенні ХС ліпопротеїдів високої щільності [19, 24, 38]; надає нейропротекторну дію, покращуючи мозковий кровообіг в умовах гіперперфузії, покращує мозковий кровотік в реперфузійного період після ішемії [49]; надає додатковий гіпотензивний ефект [18, 8]; пришвидшує стабілізацію стану при ГК та зменшує частоту рецидивів ГК на амбулаторному етапі [18].

Настільки широкий спектр встановлених фармакологічних ефектів препарату Мексикор дає можливість призначати його в складі комплексної терапії при цілому ряді гострих і хронічних патологічних станів [15]. В даний час офіційно затвердженими показаннями для застосування Мексикору в кардіологічній практиці є ішемічна хвороба серця і гострий інфаркт міокарда (ГІМ) (з першої доби) [15], в неврологічній практиці - ішемічний інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія, легкі та помірні когнітивні розлади різного генезу. Враховуючи добре вивчений механізм дії Мексикору, різноманітність його фармакологічних властивостей, а також дані нових клінічних досліджень, можна з упевненістю говорити про те, що в найближчому майбутньому перелік показань до застосування цього перспективного метаболічного препарату може бути істотно розширений.

Отже, незважаючи на досить значну кількість досліджень і рекомендацій відносно лікування цукрового діабету і артеріальної гіпертензії, поєднаний перебіг цих захворювань, нажаль, досі погано піддається контролю і корекції. Новим перспективним методом впливу на перебіг даних патологій при їх поєднанні є доповнення стандартної терапії цукрового діабету і артеріальної гіпертензії метаболічною терапією Мексикором, вплив якого на покращення стану хворих при поєднаному перебігу даних захворювань даний момент недостатньо вивчений.

## **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

### **2.1 Матеріали та методи дослідження**

Робота виконана у Сумському державному університеті на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти з курсом пропедевтики (завідуюча кафедрою професор, доктор медичних наук Приступа Л.Н.) у терапевтичному відділенні комунального закладу Сумської обласної ради «Сумський обласний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» (КЗ СОР СОСДРЗН) під керівництвом доцента кафедри, кандидата медичних наук Н.М.Кириченко.

Для виконання мети дослідження усіх хворих розподілили на дві групи залежно від рівня наявності у хворих ЦД 2 типу : І група основна – пацієнти з АГ та ЦД 2 типу і II група порівняння – із АГ без порушень вуглеводного обміну. Основну групу становили 82 пацієнти із АГ та ЦД 2 типу ( 40 чоловіків та 42 жінки), групу порівняння - 56 пацієнтів із АГ і нормальним вмістом сечової кислоти у крові. ( 30 чоловіків та 26 жінок). Групи були зіставні за віком, статтю, і тривалістю гіпертонічної хвороби. Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії (2007), ЦД - Європейського товариства діабету (2007).

#### **Критерії виключення**

Гострий інфаркт міокарду

Нестабільна стенокардія

Хронічна серцева недостатність (NYHA III-IV клас)

Гостре або хронічне запальне захворювання;

Онкологічні хвороби

Дифузні хвороби сполучної тканини

Ураження печінки та нирок з лабораторним підтвердженням

Порушення серцевого ритму

Клапанні вади серця

Відмова пацієнта від участі в дослідженні.

#### **Методи дослідження**

1. Клінічний аналіз крові

2. Визначення глікемії натще та глюкоза через 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту.
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів сечової кислоти, загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), загальних тригліцеридів (ЗГТ), коефіцієнту атерогенності (КА), креатиніну, амінотрансфераз.
4. Підрахунок індекса маси тіла (ІМТ)
5. Вимірювання АТ в динаміці
6. ЕКГ
7. Кількісна двомірна ЕхоКГ.
8. Добове моніторування АТ (ДМАТ).

Пацієнтам проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (наявність головного болю і головокружіння, наявність та вираженість клінічних ознак недостатності кровообігу, ефективність лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість АГ, супутнього ЦД, наявність та частота гіпертензивних кризів, сімейний анамнез, відомості про перенесені та супутні захворювання), фізикальне обстеження. Для визначення наявності ожиріння, його ступеня і типу розподілу жирової тканини проводили антропометричні виміри: зріст, маса тіла, окружність талії. На підставі антропометричних вимірів розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: Кетле:  $ІМТ = \text{вага тіла (кг)} / \text{зріст (кг/м}^2\text{)}$ ). Ступінь ожиріння визначали за класифікацією ВООЗ (якщо  $ІМТ < 18,5$  - недостатня маса тіла;  $18,5-24,9$  - норма;  $25,0-29,9$  - надлишкова маса тіла;  $30,0-34,9$  – ожиріння, I ступінь;  $35,0-39,9$  – ожиріння, II ступінь;  $> 40,0$  – ожиріння, III ступінь). Наявність абдомінального типу ожиріння діагностували при окружності талії у чоловіків  $>102$  см та у жінок  $>88$  см згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008).

З лабораторних досліджень проводилось визначення клінічного аналізу крові, глікемії натще, біохімічні дослідження крові: ліпідний профіль

(загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, загальних тригліцеридів), сечовини, креатиніну, амінотрансфераз.

Кров для біохімічних досліджень брали вранці, натще, не менше ніж через 12 годин після останнього прийому їжі. Дослідження проводили після госпіталізації, перед виписуванням (на 15-20 добу).

Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним колориметричним методом на біохімічному аналізаторі «Cobas Mira» (Швейцарія). Рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ визначали за формулою В.Фрідвальда:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \cdot \text{ТГ})$ ,  $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$ . При цьому рівень ТГ не перевищував 4,5 ммоль/л [46]. Вміст загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ визначали в ммоль/л. Оцінку отриманих значень проводили згідно класифікації АТР-III (2001).

Дослідження рівню АСТ, АЛТ, сечовини та креатиніну проводилися за допомогою діагностичних наборів Prestige 24Ilq PZ Cormay S.A., Польща. Рівень креатиніну досліджувався модифікованим методом Яффе без осадження білку, рівень сечовини – кінетичним ферментним методом з уреазою та глутаматдегідрогеназою. Рівні АЛАТ та АСАТ визначали оптимізованим і модифікованим методом, розробленим з урахуванням рекомендацій Міжнародної Федерації Клінічної Хімії, без піридоксальфосфату.

Глюкоза крові визначалася ортотолуїдиновим методом. Визначення концентрації проводилося в цільній капілярній крові зранку перед сніданком після попереднього голодування > 8 год. Критеріями діагнозу ЦД були: рівень глюкози капілярної крові натще > 6,1 ммоль/л та/або через 2 год після ГТТ чи випадкове визначення глікемії в будь-який час доби незалежно від прийому їжі > 11,1 ммоль/л.

Вимірювання артеріального тиску проводилося методом Короткова за допомогою сфігмоманометра “Microlife” в спокійній обстановці при кімнатній температурі, після короткочасного відпочинку не менше 5—10 хвилин. При вимірюванні АТ рука пацієнта знаходилася в положенні, при

якому середина манжети знаходилася на рівні серця. В положенні “сидячи” вимірювання проводилося у пацієнтів, розташованих на стільці з опорою на спинку. Рука пацієнта була розташована на столі поряд із стільцем і до кінця вимірювання лежала нерухомо з упором в області ліктя. Манжета накладалася на плече так, щоб середня частина пневмокамери знаходилася над проекцією плечової артерії, а її нижній край розташовувався на 2,5 см вище за ліктьову ямку. При нагнітанні повітря в манжету фіксувалися свідчення манометра у момент припинення пульсації артерії як оцінне значення САТ, після чого компресія продовжувалася ще на 30 мм рт. ст.. Швидкість зниження тиску повітря в манжеті складала 2—3 мм рт. ст. за 1 сек. При артеріальному тиску вище 200 мм рт. ст. допускалося збільшення цього показника до 4—5 мм рт. ст. за 1 сек. Повторні вимірювання проводилися з інтервалом не менше 2 хвилини. Під час первинного вимірювання АТ визначався на обох руках. При виявленні стійкої значної асиметрії (більше 10 мм рт. ст. для САТ і 5 мм рт. ст. для ДАТ) всі подальші вимірювання проводилися на руці з вищими рівнями артеріального тиску. Якщо перші два вимірювання артеріального тиску розрізнялися між собою не більше ніж на 5 мм рт. ст., вимірювання припинялися і за рівень артеріального тиску приймали середнє значення цих величин. Якщо мала місце відмінність більше 5 мм рт. ст., проводилося третє вимірювання, яке порівнювалось за приведеними вище правилами з другим, а потім (при необхідності) і четверте вимірювання. Обстеження проводилось щоденно вранці у 7 годин, у 13 годин, ввечері в 19 годин.

Добове моніторування АТ і ЧСС, ЕКГ, проводили з використанням апарату «DiaCard®» виробництва АТЗТ «Сольвейг». На основі оцінки ступеня зниження АТ нами були виділені наступні групи хворих : нормальна (оптимальна) СНЗ АТ («dippers»):  $10 \% < \text{СНЗ АТ} < 20 \%$ ; недостатня СНЗ АТ («non-dippers»):  $\text{СНЗ АТ} < 10 \%$ ; стійке підвищення нічного АТ («night-peakers»): СНЗ АТ має від’ємне значення; підвищена СНЗ АТ («over-dippers»):  $\text{СНЗ АТ} > 20 \%$ . [65,70]



ЕКГ за допомогою ЕКГ-апарату «Siemens» реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних (I, II, III), 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок (A<sub>vr</sub>, A<sub>vl</sub>, A<sub>vf</sub>) та 6 грудних однополюсних відведень (V<sub>1</sub>–V<sub>6</sub>).

Ехокардіографію проводили за допомогою апарату Toshiba «Aplio» лінійним датчиком з діапазоном частот 2,5-5 МГц за загальноприйнятою методикою у положенні пацієнта лежачи на спині з парастернального та верхівкового доступів. При М модальному режимі ехокардіографії вимірювали кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри (КДР та КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗС). Маса міокарду ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою  $1,04 \cdot [(МШП + 3СЛШ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$ , індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За рівень ГЛШ у нашому дослідженні був прийнятий критерій ІММЛШ, що перевищує 134 г/м<sup>2</sup> у чоловіків і 110 г/м<sup>2</sup> у жінок.

## **2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Під динамічним спостереженням всього знаходилось знаходилися 138 хворих: I група - 82 (59,4%) хворих з поєднанням АГ та ЦД 2 типу, та II група - 56 (40,6%) хворих з АГ без порушень вуглеводного обміну. Усі хворі проходили курс стаціонарного лікування у терапевтичному відділенні КЗ СОР СОСДРЗН. Після виписки з лікувальної установи контроль за станом пацієнтів і лікуванням проводилися амбулаторно. Повторне обстеження проводилося через 8 тижнів від первинного огляду хворих.

Хворі обох груп отримували ІАПФ або БРА, індапамід, блокатори кальцієвих каналів, аспірин, статин, гіпоглікемічні препарати.

Сформовані групи були зіставні за віком, статтю, тривалістю захворювання. Середній вік хворих на момент первинного обстеження складав  $55,1 \pm 3,54$  роки в I групі та  $56,5 \pm 5,27$  роки у II групі. В I групі було 30 чоловіків та 26 жінок, в II групі хворих - 30 чоловіків та 32 жінки.

**Клінічна характеристика хворих**

Показник	І група, n=82		ІІ група, n=56	
	n	%	n	%
Всього хворих	82	59,4	56	40,6
Чоловіки	40	48,8	30	53,6
Жінки	42	52,2	26	46,4
Середній вік, років	55,1		56,5	
Тривалість АГ, років	12,2		11,5	
ІІ стадія АГ	39	47,6	40	71,4
ІІІ стадія АГ	43	52,4	16	28,6
1 ступінь АГ	0	0	2	3,6
2 ступінь АГ	45	54,9	41	73,2
3 ступінь АГ	37	45,1	13	23,2
Зріст, см	169,5		172,1	
Вага, кг	89,4		74,8	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,9		25,1	
Надмірна вага	34	41,5	14	25,0
Ожиріння І ст.	26	31,7	6	10,7
Ожиріння ІІ ст.	5	6,1	1	1,8
Ожиріння ІІІ ст	1	1,2	0	0
ЧСС, уд/хв.	79,6		72,4	
САТ, мм рт. ст.	175,4		164,8	
ДАТ, мм рт. ст.	106,7		101,2	
Ускладнення АГ				
Гіпертонічні кризи	47	57,3	12	21,4
Інфаркти	14	17,1	5	8,9
Інсульты	8	9,8	3	5,4
Транзиторні ішемічні атаки	21	25,6	8	14,3
1 ФК ХСН	36	43,9	19	33,9
2 ФК ХСН	46	56,1	13	23,2
Особливості клінічних даних				
Загальна слабкість	76	92,7	41	73,2
Розлади сну	42	51,2	15	26,8
Головний біль	74	90,2	29	51,8
Головокружіння	70	85,4	23	41,1

В результаті обстеження, серед груп хворих не було достовірної різниці за статтю, віком, тривалістю АГ, віком, зростом хворих. Серед пацієнтів І групи частіше виявлялися ІІІ стадія (в 1,8 рази) та 3 ступінь (в 1,9 рази) АГ (рис. 1), та більш частий розвиток ускладнень, таких як гіпертонічні кризи (в

2,7 рази), інфаркт міокарда (в 1,9 рази), інсульти (в 1,8 рази), транзиторні ішемічні атаки (в 1,8 рази) порівняно з II групою (рис. 2).

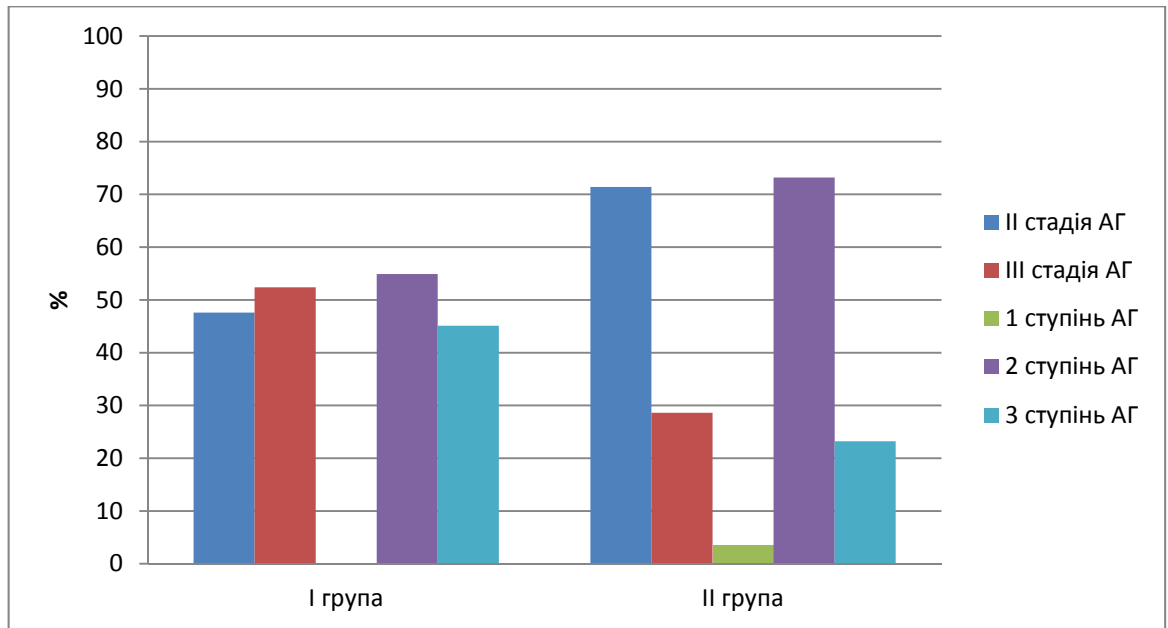


Рис. 1. Розподіл хворих за стадією та ступенем АГ.

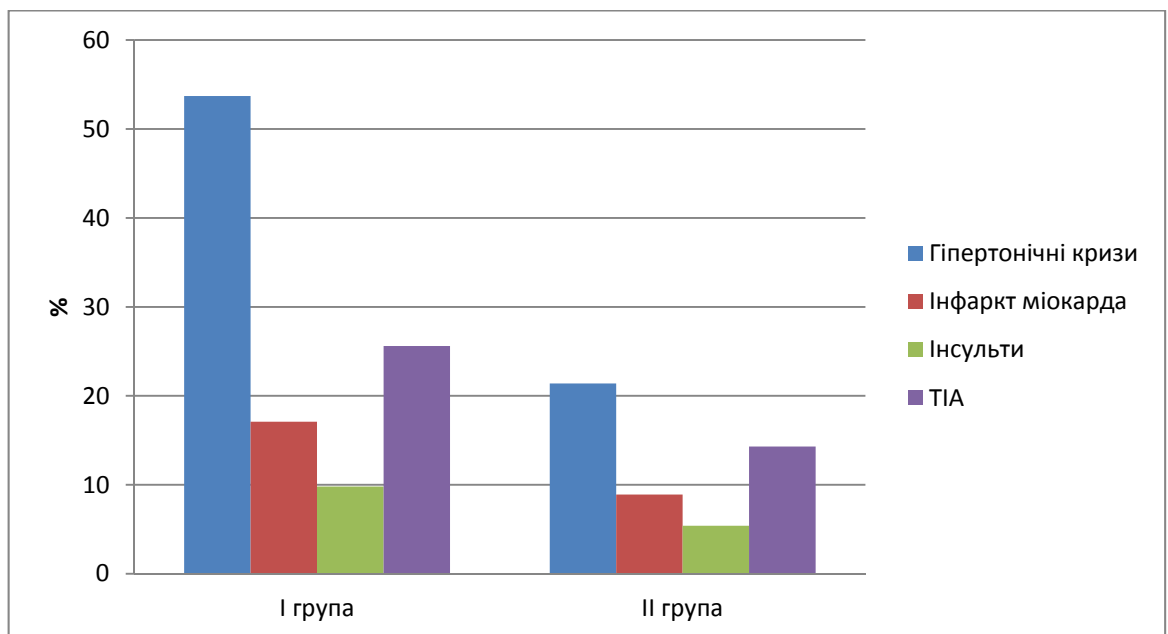


Рис. 2. Частота розвитку ускладнень АГ.

У хворих I групи також були вищі вага (на 16,3%), ІМТ (на 21,3%), частота надмірної ваги (в 1,7 рази), ожиріння I ступеню (в 2,9 рази) та II ступеню (в 3,4 рази) була вищою, порівняно з хворими II групи (рис. 3).

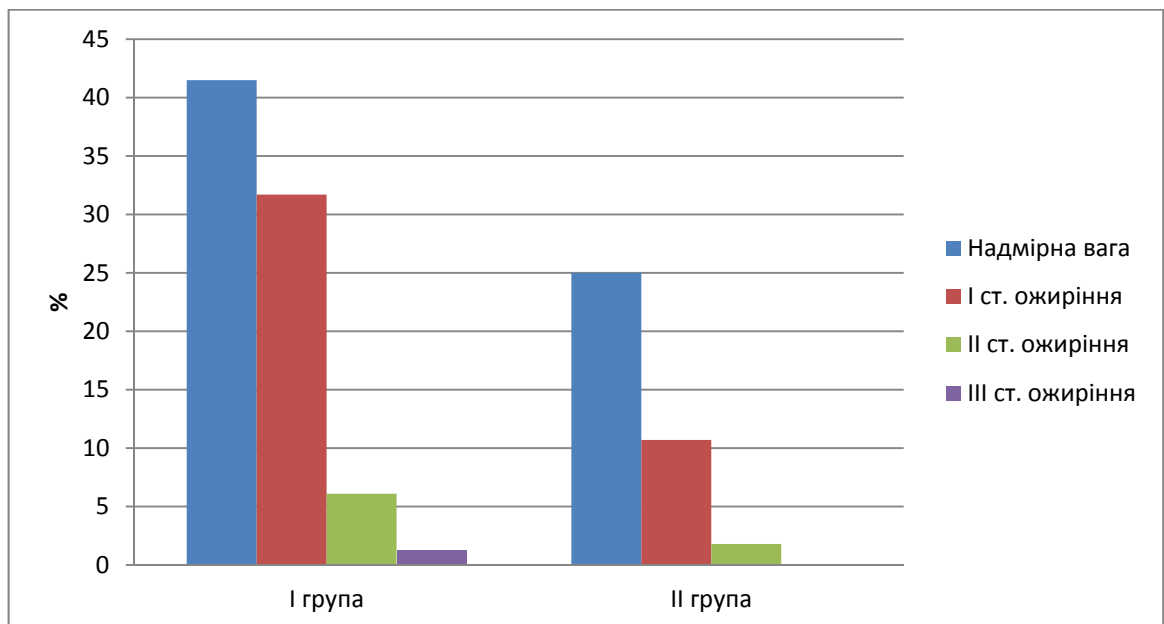


Рис. 3. Розподіл хворих за наявністю ожиріння

ЧСС у хворих I групи на 9% була вищою порівняно з II групою. Рівень САТ у I групи на 6,1% та ДАТ на 5,2% був вищими, порівняно з II групою. Частота виникнення ХСН 1 ФК була в 0,8 рази, а ХСН 2 ФК в 2,4 рази вищою у хворих I групи, порівняно з хворими II групи. Частота суб'єктивних скарг у пацієнтів I групи була вищою, порівняно з II групою: загальна слабкість в 1,3 рази, розлади сну в 1,9 рази, головний біль в 1,7 рази, головокружіння в 2,1 рази (рис. 4).

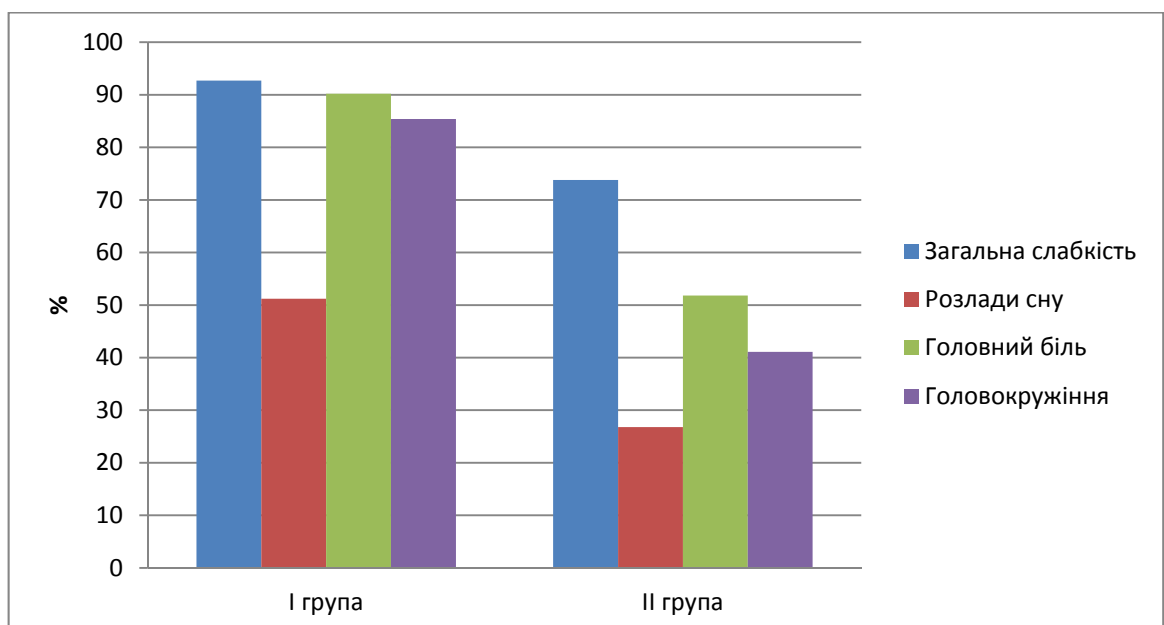


Рис. 4. Частота суб'єктивних скарг.

Таблиця 2

**Показники ліпідного обміну у пацієнтів із артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом і у хворих з нормальним вуглеводним обміном ( $M \pm m$ )**

Показник,	I група, n=82	II група, n=56
Загальний холестерин, ммоль/л	6,08±0,23	5,61±0,148
ТГ, ммоль/л	2,74±0,19*	1,85±0,212
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02±0,05	1,14±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,69±0,17*	3,01±0,15
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,25±0,12*	0,84±0,17

\* - достовірність різниці між групами  $p < 0,05$ .

При визначенні показників ліпідного обміну виявлено достовірно вищі рівні ТГ на 32,5%, ХС ЛПДНЩ на 32,8%, ХС ЛПНЩ на 18,4%, вищий рівень загального ХС на 7,7% та нижчий рівень ХС ЛПВЩ на 10,5% у пацієнтів I групи, порівняно з II групою (рис. 5).

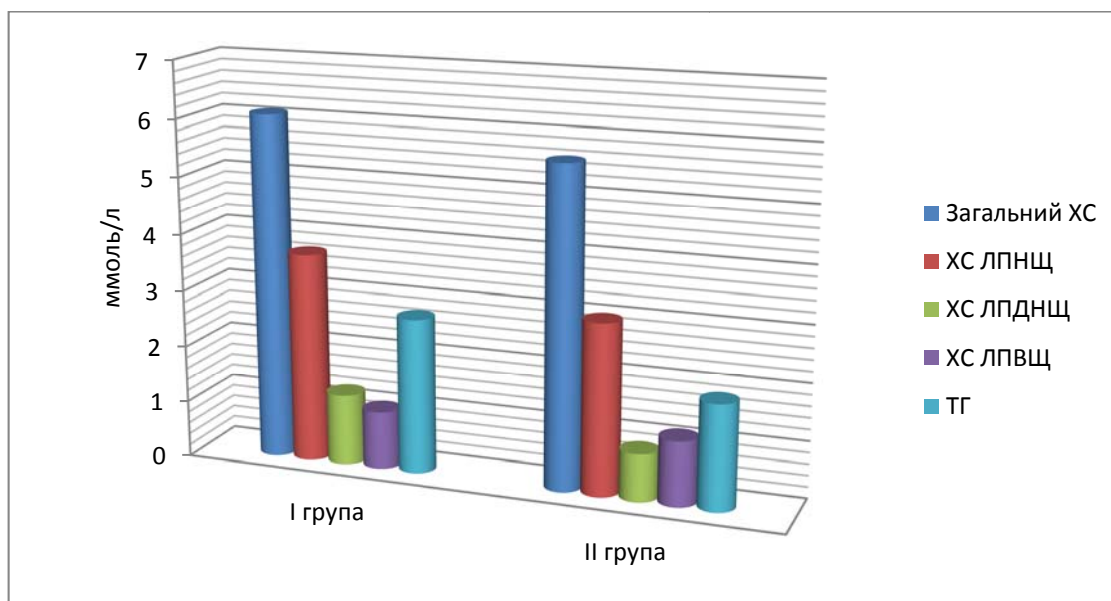


Рис. 5. Показники ліпідного обміну

Таблиця 3

**Розподіл пацієнтів в залежності добового профілю артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску**

	I група, n=82		II група, n=56	
	n	%	n	%
dipper	13	15,9	24	42,9
non-dipper	34	41,4	23	41,9
over-dipper	3	3,7	2	4,3
night-peaker	32	39,0	7	10,9

В результаті проведеного ДМАТ в I групі виявлено більшу (в 3,6 разів) частоту пацієнтів з та надмірним підвищенням АТ в нічні години (night-peaker) та меншу частоту (в 2,7 рази) пацієнтів з нормальним зниженням АТ в нічні години (dipper), порівняно з II групою.

Тоді як значущої різниці між I та II групами в частоті хворих з недостатнім (non-dipper) та надмірним (over-dipper) зниженням АТ в нічні години не виявлено (рис. 6).

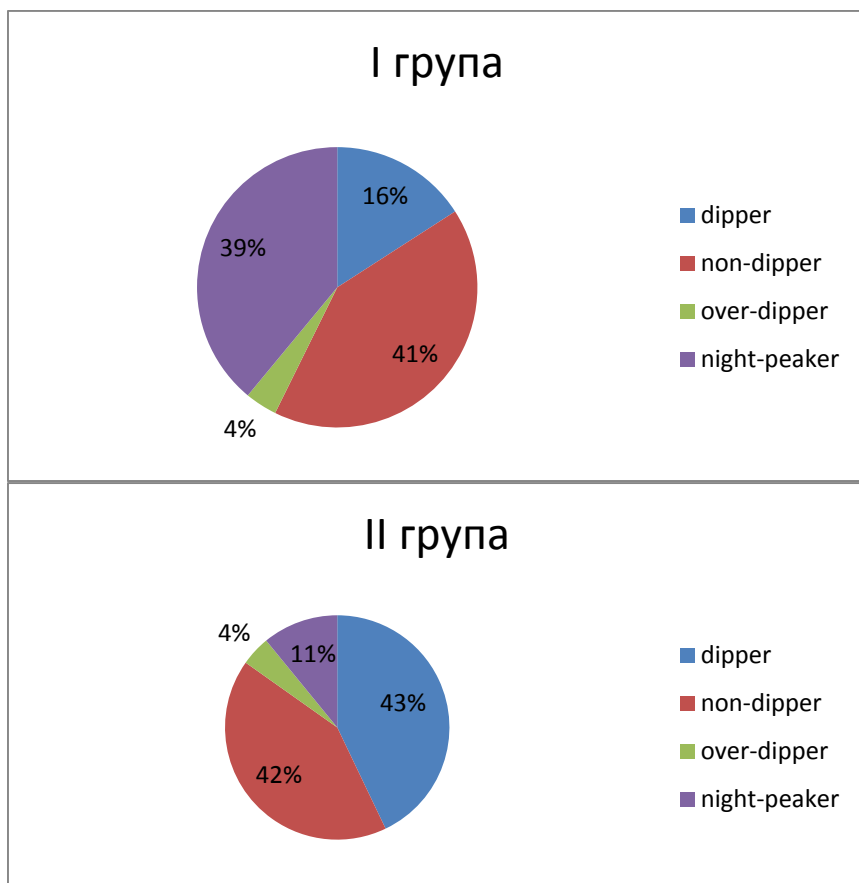


Рис.6. Розподіл хворих за добовим профілем АТ

За даними ехокардіоскопії (табл. 4) виявлено більші розміри ЛП на 8,5%, КСР на 8,6% , КДР на 11,7%, ТЗСЛШ на 22,7%, менші показники відношення піку Е/А на 11,5% та ФВЛШ на 11,2% у пацієнтів I групи, порівняно з II групою, та достовірно більші показники ТМШП на 26,9%, ММЛШ на 23,4%, ІММЛШ на 23,2% у пацієнтів I групи, порівняно з II пацієнтами II групи ( $p < 0,05$ ) (рис.7).

Таблиця 4

**Ехокардіографічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет**

	I група, n=82	II група, n=56
ЛП, см	3,76±0,84	3,44±1,04
КСР, см	3,84±0,72	3,51±0,94
КДР, см	5,54±0,55	4,89±0,87
Е/А	0,92±0,04	1,04±0,02
ТМШП, см	1,34±0,06*	0,98±0,11
ТЗСЛШ, см	1,32±0,09	1,02±0,04
ФВЛШ, %	57,53±1,91	64,71±2,02
ММЛШ, г	228,72±6,53*	175,54±4,55
ІММЛШ, г/м	129,38±4,85*	99,33±3,21

\* - достовірність різниці між групами  $p < 0,05$ .

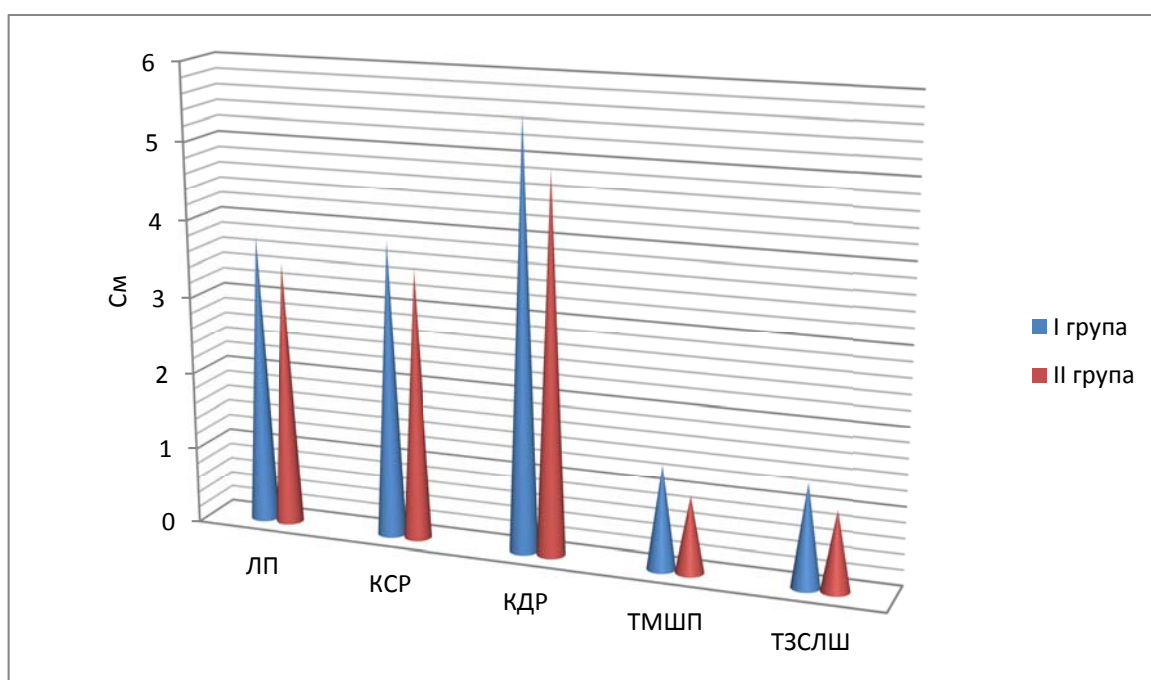


Рис. 7. Розміри серця за даними ехокардіоскопії.

При обстеженні у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД виявлено значно більшу вираженість суб'єктивних скарг, значнішу поширеність надмірної ваги та ожиріння, більш високі рівні АТ та ЧСС, частоту розвитку ускладнень та кризового перебігу АГ, більш значущі порушення добового профілю АТ з переважанням частки хворих з недостатнім зниженням, або надмірним підвищенням АТ в нічний час, більш значущі порушення ліпідного обміну та більш виражені появи гіпертрофії лівих відділів серця та менші показники ФВ, порівняно з хворими з АГ без порушень вуглеводного обміну.

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Зниження АТ до цільових рівнів є однією з складових покращення прогнозу хворих із ЦД і має відповідати загальним вимогам до антигіпертензивної терапії: початок лікування з мінімальних доз одного препарату, використання препаратів тривалої дії для досягнення добового ефекту при одноразовому прийомі, при незадовільному ефекті перехід на препарати іншого класу після попереднього збільшення дози першого засобу, використання оптимальних комбінацій препаратів для досягнення максимального ефекту і мінімізації небажаних проявів.

Зважаючи на метаболічні порушення та оксидантний стрес, що розвиваються при поєднанні АГ та ЦД може бути доцільним додавання антиоксидантної терапії до стандартних схем лікування таких хворих.

Тому було запропоновано доповнити стандартну схему лікування метаболічною терапією з додаванням антиоксидантного препарату мексикор.

Хворі з АГ та ЦД 2 типу були розділені на 2 підгрупи, в залежності від схеми лікування: Іа група 42 (51,2%) хворих отримували ІАПФ або БРА, індапамід, блокатори кальцієвих каналів, аспірин, статин, гіпоглікемічні препарати та мексикор в дозі 100 мг 3 рази на добу впродовж 8 тижнів і, Іб група 40(48,8%) хворих які отримували ІАПФ або БРА, індапамід, блокатори кальцієвих каналів, аспірин, статин, гіпоглікемічні препарати. В Іа групі було 20 (47,6%) чоловіків та 22 (52,4%) жінок, в Іб групі було 19(47,5%) чоловіків та 21 (52,5%) жінок. Групи були зіставні за віком, статтю, і тривалістю гіпертонічної хвороби.

Додавання Мексикору до стандартної терапії пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу сприяло покращенню показників офісного АТ: зниження рівня САТ на 24,1%, та ДАТ на 28,2% ( $p<0,05$ ), та досягнення показників АТ близьких до цільових при ЦД – САТ 133,16 мм рт. ст., ДАТ 76,6 мм рт. ст. (табл. 5).



Таблиця 5

**Динаміка показників офісного артеріального тиску в залежності від обраної схеми лікування**

	Іа група, n=42		Іб група, n=40	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ мм рт. ст.	175,4±3,62	133,1±2,67*	174,3±3,25	140,7±2,01
ДАТ, мм рт. ст.	106,7±2,13	82,2±3,14*	103,5±2,61	89,1±3,17

\* - достовірність різниці між групами  $p<0,05$ .

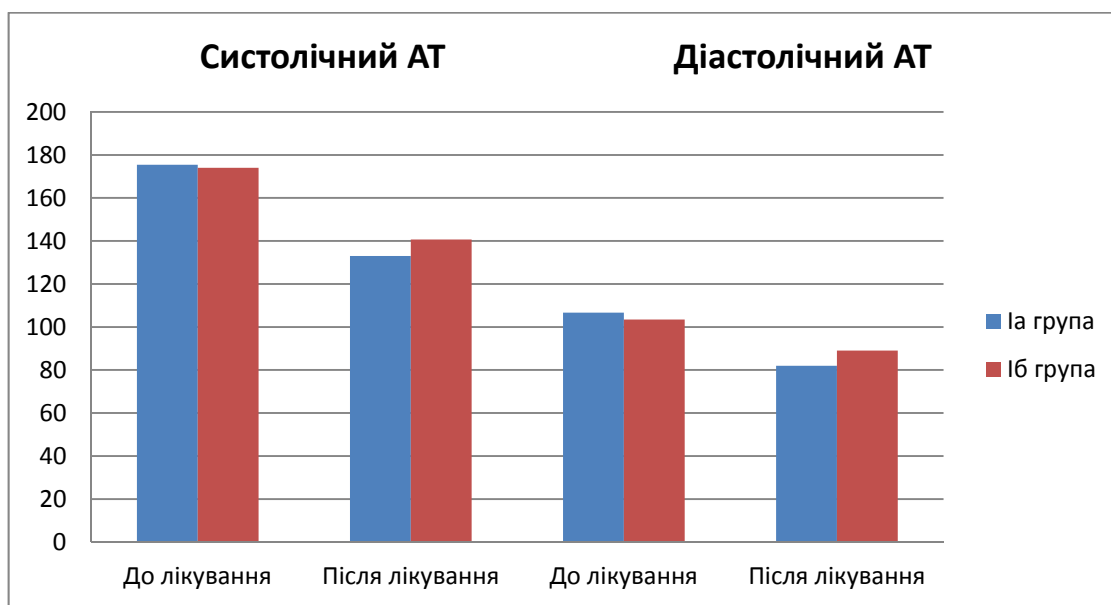


Рис. 8 Динаміка показників офісного АТ, в залежності від обраної схеми лікування

В обох підгрупах на початку спостереження при проведенні ДМАТ виявлено підвищення рівнів АТ в денні та нічні години, середньодобових, максимальних показників та варіабельності АТ. Додавання Мексикору до стандартної терапії сприяло більш вираженій нормалізації показників АТ: в Іа групі добового САТ на 18,8% та ДАТ та 23,7% ( $p<0,05$ ), тоді як в Іб групі зниження добового САТ склало 11,9% та ДАТ 14,1% відповідно (рис.8). Максимальні значення САТ та ДАТ в Іа групі знизились більш значно, порівняно з Іб групою: на 22,3% та 16,7% відповідно ( $p<0,05$ ), а в групі Іб максимальні рівні САТ та ДАТ знизились на 15,9% та 8,2% відповідно. Також відмічено більш значущу нормалізацію АТ в денний час в Іа групі САТ на 18,5% та ДАТ на 22,6% ( $p<0,05$ ), в Іб групі САТ на 12,3%, ДАТ на

13,4%, та нічний час в Іа групі САТ на 17,6%, ДАТ на 26% ( $p<0,05$ ), в Іб групі САТ на 11,6%, ДАТ на 15,9%.

Також відмічено більш значущу нормалізацію варіабельності АТ: в Іа групі варіабельність САТ знизилась на 14,2%, варіабельність ДАТ на 6,4%, в Іб групі на 1,3% та 4,4% відповідно (табл. 6).

Таблиця 6

**Динаміка показників середньодобового АТ та ЧСС за даними ДМАТ**

	Іа група, n=42		Іб група, n=40	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<b>Добові</b>				
ССАТ	161,6±5,4	131,2±2,4*	156,7±3,5	138,0±2,4
СДАТ	102,8±4,9	78,4±2,7*	99,4±3,9	87,1±2,5
САТmax	203,4±8,7	158,1±7,2*	196,5±6,4	165,2±5,6
ДАТmax	124,2±5,1	103,4±4,6*	119,9±5,5	110,1±3,7
ВарСАТ	17,6±2,1	15,1±1,3	16,0±1,7	15,8±1,1
ВарДАТ	14,1±1,2	13,2±1,5	13,7±1,2	13,1±1,3
<b>День</b>				
ССАТ	166,8±5,1	135,9±2,7*	162,3±5,8	142,3±2,2
СДАТ	107,9±4,2	83,5±2,5*	105,1±5,2	91,0±2,5
ВарСАТ	15,7±2,2	15,1±1,6	13,9±1,3	13,5±1,2
ВарДАТ	13,2±1,4	11,6±1,5	11,8±1,1	11,1±1,4
<b>Ніч</b>				
ССАТ	151,4±6,3	124,8±2,9*	144,3±8,1	127,6±4,6
СДАТ	96,7±5,2	71,5±3,0*	93,4±5,7	78,5±3,6
ВарСАТ	14,5±1,8	13,4±1,2	16,1±2,0	15,6±1,4
ВарДАТ	12,1±1,5	11,2±1,1	12,9±1,4	11,8±1,2
ЧСС, уд./хв.	77,6±3,4	70,2±2,7*	75,4±4,1	74,3±2,1

\* - достовірність різниці між групами  $p<0,05$ .

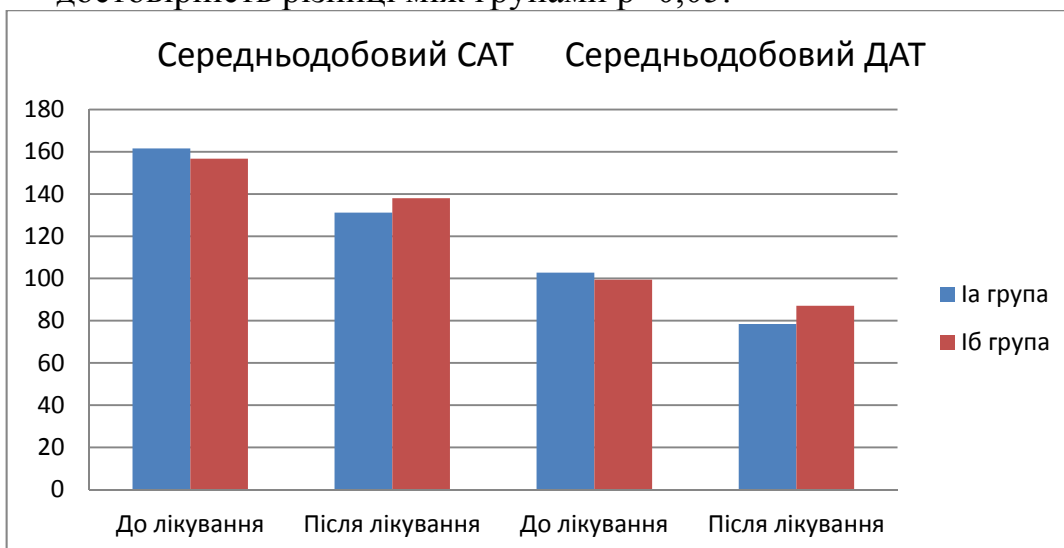


Рис. 9. Динаміка показників середньодобового АТ за даними ДМАТ

Також відмічено зниження середньодобової ЧСС в Іа групі на 9,5%, тоді як в групі Іб суттєвих змін ЧСС не зафіксовано(рис.10).

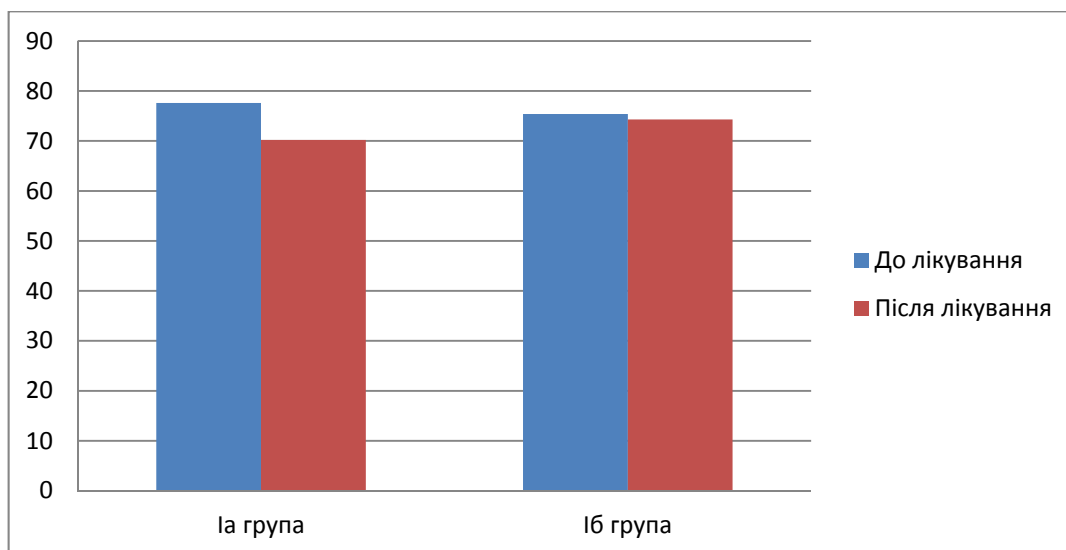


Рис. 10. Динаміка середньодобової ЧСС.

Додаткове призначення метаболічної терапії до стандартної схеми лікування сприяло більш вираженій нормалізації добового профілю АТ в Іа групі зі збільшенням частки осіб з нормальним зниженням АТ в нічні години (dipper) в 3,2 рази, та зниженням частки осіб з підвищенням АТ в нічні години (night-peaker) в 5,7 разів, в Іб групі частка осіб з нормальним зниженням АТ в нічні години (dipper) збільшилась в 2,7 рази, а частка осіб з підвищенням АТ в нічні години (night-peaker) знизилась в 2,3 рази, тоді як суттєвого зниження частки осіб з недостатнім зниженням АТ в нічні години (non-dipper) не зафіксовано в обох групах (табл. 7).

Таблиця 7

**Особливості добового профілю артеріального тиску**

	Іа група, n=42		Іб група, n=40	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
dipper	7 (17,5%)	23 (57,5%)	6 (14,3%)	16 (38,1%)
non-dipper	15 (37,5%)	13(32,5%)	18(42,9%)	17 (40,5%)
over-dipper	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2(4,8%)	2(4,8%)
night-peaker	17 (42,5%)	3 (7,5%)	16(38,1%)	7 (16,6%)

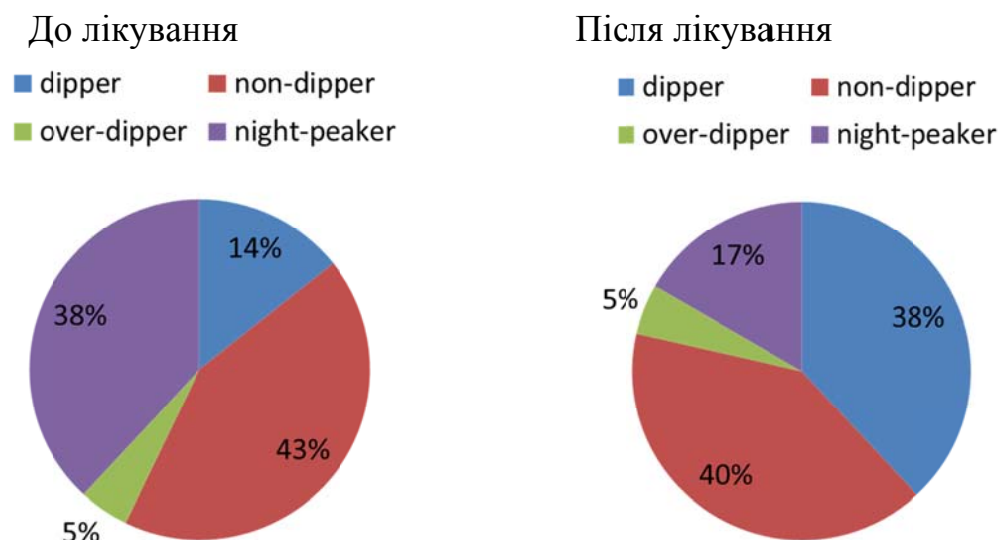


Рис. 11. Особливості добового профілю АТ Іб група.

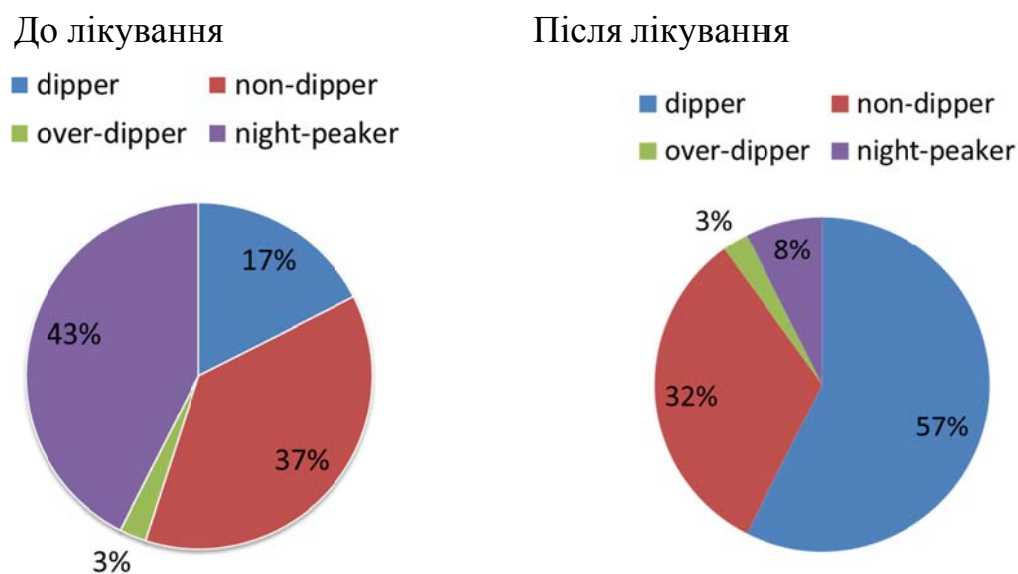


Рис. 12. Особливості добового профілю АТ Іа група

Застосування метаболічної терапії сприяло покращенню показників ліпідного обміну, так в Іа групі зафіксовано достовірне зниження ХС на 30,8%, ЛПНЩ на 39,9%, ЛПДНЩ на 30,6%, ТГ на 36,9% та збільшення ЛПВЩ на 22,1% ( $p < 0,05$ ), порівняно з пацієнтами І групи порівняно з пацієнтами Іб групи (табл. 8).

Таблиця 8

**Динаміка показників ліпідного обміну в залежності від обраної схеми лікування**

	Іа група, n=42		Іб група, n=40	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Заг.ХС	6,04±0,83	4,18±0,57*	5,94±0,87	4,63±0,64
ХС ЛПНЩ	3,78±0,19	2,27±0,21*	3,61±0,15	2,54±0,16
ХС ЛПДНЩ	1,24±0,06	0,86±0,03*	1,29±0,05	1,07±0,05
ХС ЛПВЩ	1,02±0,04	1,31±0,4*	1,07±0,06	1,18±0,05
ТГ	2,76±0,12	1,74±0,11*	2,84±0,14	2,29±0,16

\* - достовірність різниці між групами  $p < 0,05$ .

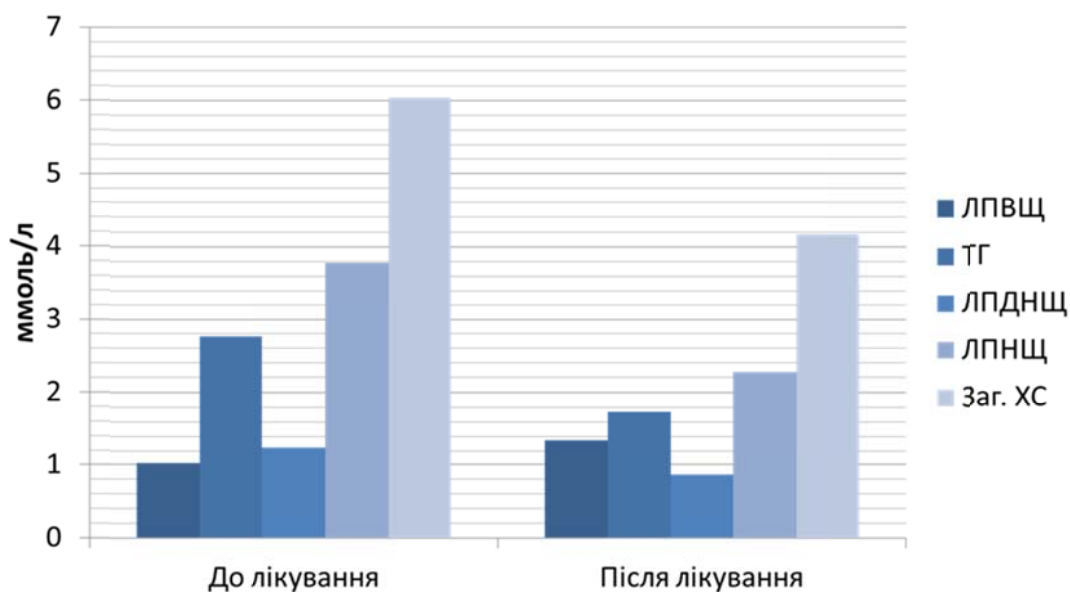


Рис. 13. Динаміка показників ліпідного обміну Іа група.

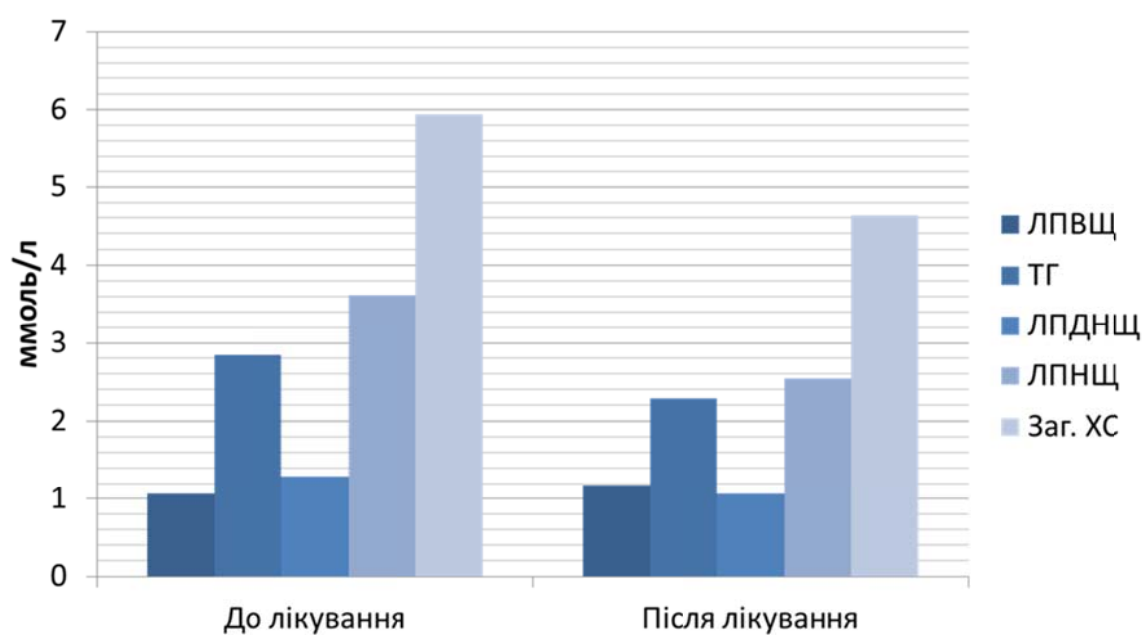


Рис. 14. Динаміка показників ліпідного обміну Іб група.

За даними ехокардіоскопії була зафіксована незначна позитивна динаміка, без суттєвих відмінностей в обох групах. В Іа групі зафіксовано зменшення розмірів ЛП на 4%, КСР на 7,6%, КДР на 4,9%, ТМШП на 7,6%, ТЗСЛШ на 7,6%, ММЛШ на 2,2%, ІММЛШ на 9,3%, та збільшення відношення піку Е/А на 8,7%, ФВ на 4,8%. Вказані дані були недостовірними (табл. 9).

*Таблиця 9*

**Динаміка показників ЕхоКС**

	Іа група, n=42		Іб група, n=40	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЛП, см	3,76±0,04	3,61±0,05	3,78±0,04	3,67±0,05
КСР, см	3,84±0,20	3,55±0,10	3,76±0,15	3,64±0,12
КДР, см	5,54±0,06	5,27±0,03	5,37±0,02	5,19±0,02
Е/А	0,95±0,4	1,04±0,3	0,97±0,2	1,01±0,2
ТМШП, см	1,34±0,03	1,24±0,01	1,32±0,03	1,30±0,01
ТЗСЛШ, см	1,32±0,01	1,22±0,01	1,36±0,04	1,31±0,02
ФВЛШ, %	57,53±0,91	60,43±0,71	58,74±0,72	60,03±0,32
ММЛШ, г	234,72±6,53	229,56±4,52	233,54±3,55	231,42±3,65
ІММЛШ, г/м	129,38±4,85	117,38±3,58	129,33±3,21	120,5±3,68

## РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

При обстеженні у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД виявлено значно більшу вираженість суб'єктивних скарг, більш тяжкий клінічний перебіг АГ, більш високі рівні АТ та ЧСС, частіший розвиток таких ускладнень як інфаркт міокарда, інсульту, порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну, що пояснюється тим, що поєднання даних патологій взаємно обтяжує перебіг хвороби. При поєднанні ЦД з АГ ризик серцево-судинних ускладнень значно підвищується і погіршується проноз [2, 30]. Поєднання АГ з ЦД у 2–7 разів підвищує ризик і пришвидшує розвиток ІХС, інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу, нефропатії, ретинопатії, а також утричі підвищує абсолютний ризик серцево-судинної смертності порівняно з хворими з АГ без ЦД [37].

Серед хворих з поєднаним перебігом АГ і ЦД більш поширені надмірна вага та ожиріння, порушення ліпідного обміну, що пояснюється тим, що дані патології є компонентами метаболічного синдрому, до якого входять порушення вуглеводного, жирового обміну, а також регуляції АТ та функції ендотелію ведучим патогенетичним механізмом якого є інсулінорезистентність, в формуванні якої провідна роль належить абдомінальному ожирінню. Також відомо, що ЦД є незалежним фактором розвитку дисліпідемії та атеросклерозу. Особливості ліпідного спектру при ЦД 2 типу характеризується «ліпідної тріадою», яка включає збільшення концентрації тригліцеридів, зниження рівня холестерину ЛПВЩ і переважання в крові ЛПНЩ. Доведено, що сукупність цих метаболічних порушень створює більш високу вірогідність розвитку атеросклеротичних уражень у хворих на ЦД ніж традиційні фактори ризику [4].

Також частіше відмічається кризовий перебіг АГ більш значущі порушення добового профілю АТ з переважанням частки хворих з недостатнім зниженням, або надмірним підвищенням АТ в нічний час, більш

значущі порушення ліпідного обміну порівняно з хворими з АГ без порушень вуглеводного обміну. Це пов'язано з характерним ускладненням цукрового діабету – автономною полінейропатією, яка призводить до порушення тонуусу симпатичної та парасимпатичної нервової системи внаслідок чого порушується іннервація судин і підтримка їх тонуусу [10, 40].

Позитивний вплив метаболічної терапії на показники офісного АТ та добового профілю АТ, показників ліпідного обміну, стан міокарду, систолічну та діастолічну функції серця, можна пояснити патогенетичним впливом застосованого метаболічного препарату на порушення, що виникають при поєднанні АГ та ЦД, та його ключовими фармакологічними ефектами – антигіпоксичним та антиоксидантним, та деякими іншими механізмами дії препарату, такими як протиішемічний на ішемізований міокард, збільшення його колатерального кровообігу і активізації енергосинтезуючих процесів в зоні ішемії, що сприяє збереженню цілісності кардіоміоцитів та їх функціональної активності, антиангінальний обумовлює підвищення толерантності до фізичного навантаження, покращує реологічні властивості крові за рахунок пригнічення агрегації тромбоцитів та нормалізації порушеної мікроциркуляції на ранніх стадіях атерогенезу, гіпохолестеринемічний - знижує рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів при одночасному підвищенні ХС ліпопротеїдів високої щільності, наявності додаткового гіпотензивного ефекту.



## **ВИСНОВКИ.**

1. Доведено більш тяжкий клінічний перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну, що підтверджено більшою частотою ускладнень АГ, зокрема гіпертонічних кризів.
2. Виявлено більш значні порушення ліпідного обміну у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну.
3. У хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету виявлено більшу вираженість гіпертрофії лівих відділів серця та нижчу фракцію викиду лівого шлуночка порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну.
4. Відмічено позитивний вплив метаболічної терапії на показники офісного АТ, ЧСС, добового профілю АТ та показники ліпідного обміну.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Виявлений в дослідженні позитивний вплив метаболічної терапії на показники офісного АТ та добового профілю АТ дає можливість рекомендувати додаткове призначення мексикору до комплексної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу з метою запобігання розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень.
2. Зважаючи на позитивний вплив мексикору на ліпідний профіль, можна рекомендувати використання мексикору в комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет при поєднанні гіперхолестеринемії та тригліцеридемії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амбросова, Т. Н. Нарушения углеводного обмена и активности фактора некроза опухоли  $\alpha$  у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Укр. кардіологічний журнал.– 2009.– №3.– С. 34-38.
2. Аметов, А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / А.С. Аметов // Русский медицинский журнал.–2011.–№ 13.–С. 42-47.
3. Аметов, А.С. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 / А.С. Аметов, Т.Ю., Демидова, Л.В. Смагин // Артериальная гипертензия. – 2004. – №10.– С. 16-26.
4. Аметов, А. С. Перспективы влияния гипотензивной терапии на паттпвогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности / А.С. Аметов, Т.Ю., Демидова, Л.В. Смагин // Проб. эндокринологии.– 2005. – №1. – С. 34-40.
5. Аметов, А. С., Лысенко М.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания как столкновение двух неинфекционных эпидемий / А. С. Аметов, М. А. Лысенко // Міжнародний ендокринологічний журнал.– 2011.– №7(39)– С. 56-59.
6. Аметов, А. С. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2–го типа и их коррекция / А. С. Аметов, Е.В. Сокарева // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 24. – С. 10-15.
7. Аметов, А. С. Сердечно–сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А. С.Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 27. – С. 28 -32.

8. Артеріальна гіпертензія Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // Новости медицины и фармации. –2012. – №12(422).
9. Антигипоксантаы в клинике внутренних болезней - новый стандарт метаболической терапии (методическое пособие для врачей) – М., 2007. - 15 с.
- 10.Ахвердиева, М.К. Диабетическая вегетативная кардиальная невропатия // Міжнародний ендокринологічний журнал 2008. – №1(13). – С. 21-24.
- 11.Бабушкина, А. В. О проблеме неконтролируемой артериальной гипертензии / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис.- 2010. – №5(79) IX-X. – С. 46-48.
- 12.Балаболкин, М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Комбинированная сахароснижающая терапия и возможность достижения длительной компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. – 2010. – Т.4. – № 11. – С. 44-46.
- 13.Белоусов, Ю.Б. Современный подход к цитопротекторной терапии , М.:2010. – 30 с.
- 14.Бирюкова, Е.В. Сахарный диабет и сердечно–сосудистые осложнения: возможно ли прервать порочный круг? / Е. В. Бирюкова // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 14. – С. 12-15.
- 15.Вакалюк, І.П., Ефективність застосування Мексикору у відновному лікуванні хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда / І. П. Вакалюк, Ю. С. Ковтун // Ліки України. 2010. – 2 (138). – С. 58–62.
- 16.Волков, В.С. К патогенезу артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа / В. С. Волков, Е. В. Руденко, С. А. Роккина, О. Б. Поселюгина // Сахарный диабет. –2011. –№2. – С. 24-28.
- 17.Голиков, А.Л. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии / А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, В.П. Михин, С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов,

- Б.В. Давыдов, Д.В. Руднев, А.А. Фролов, Е.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6, ч. 2. – С. 66–74.
18. Голиков, А.П., Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью / А.П. Голиков, М.М. Лукьянов, В.А. Рябинин, П.П. Голиков, Б.В. Давыдов, В.Ю. Полумисков // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2003. — № 3–4. — С. 56-59.
19. Голиков, А.Л. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца / А. П. Голиков, М. М. Лукьянов, В. Ю. Полумисков, П. П. Голиков, Б. В. Давыдов, Д. В. Руднев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 3, ч. 1. – С. 10–16.
20. Гуріна, Н. І. Клініко-епідеміологічні особливості факторів виникнення мікросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу / Н. І. Гуріна, // Проблеми ендокринної патології. 2010. – №3. – С. 18-25
21. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова - М.: ООО "МИА", 2006. – 340 с.
22. Джанашия, П.Х. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции / П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 11. – С.21-24.
23. Діагностика та лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. Київ, 2009.- 40с.
24. Егоров И.В. Современные подходы к антиоксидантной поддержке пациентов с сердечно-сосудистой патологией / И.В. Егоров // Поликлиника. – 2008. – №2. – С.8-10.

25. Журавлева, Л. В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Лопина Н. А. // Український медичний часопис. – №6(86) XI-XII. –2011. – С. 41-43.
26. Звягина, Т.М. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: пути оптимизации лечения / Т.М. Звягина, А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2007. – №11-12. – С.51-54.
27. Исмаилов, С.И. Терапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 / С.И. Исмаилов, К.М. Яфасов, Н.З. Сирожиддинова // Пробл. Эндокринологии. – 2003. – № 2. – С. 17-23.
28. Іваськівська, К. Ю. Цукровий діабет та його ускладнення / /К. Ю. Іваськівська // Практична ангіологія. — 2007. — № 3 (08). — С. 34–37.
29. Капелько, В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В.И. Капелько // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 1. — С. 1185-1188.
30. Карпов, Ю.А. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа: оптимальное лечение / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 19. – С. 44-48.
31. Карпов, Ю.А. Комбинированная терапия как стартовое лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 18. – С. 34-37.
32. Карпов, Ю.А. Сердечно–сосудистая безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов, фокус на инновационные препараты / Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина, Е.И. Макеева // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 26. – С. 63-67.
33. Королев, В.А. Клиническое значение определения гликированного гемоглобина / В.А. Королев // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – №4(22). – С. 12-15.
34. Корпачева-Зінич, О. В. Активність ангіотензин-перетворюючого ферменту у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від

- чутливості до інсуліну (огляд літератури та власні дані) / О. В. Корпачева-Зінич, Л. М. Калинська // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 3. – С.102-114.
35. Косарев, В.В. Особенности клинической фармакологии современных кардиоцитопротекторов / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 26. – С. 74-79.
36. Котляров, А.А. Эффективность Мексикора у больных с брадиаритмиями / А.А. Котляров, О.И. Аросланкина // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №3. – С.63-68.
37. Кравчун, Н.О. Особливості антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом та її вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень / Н.О. Кравчун // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – №4(16). – С.44-46.
38. Креминская, В. М. Состояние липидного обмена у больных сахарным диабетом в зависимости от проводимой терапии: дис. ... кандидата мед. Наук: 14.00.05. Москва, 2003.- 130 с.
39. Кузин, А.И. Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 у больных метаболическим синдромом: особенности влияния на липидный спектр / А.И. Кузин, М.А. Чередникова, А.А. Васильев, О.В. Камерер // Артериальная гипертензия. – 2003. – 9 (2). – С. 36-42.
40. Маньковский, Б.Н. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: контроль АД любыми средствами? / Б.Н. Маньковский // Здоровья України. – 2010. – №3. – С. 20-21.
41. Маньковский, Б.Н. Профилактика сахарного диабета и его осложнений: достижения и перспективы/ Б.Н. Маньковский // Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С. 7-10.
42. Маньковский, Б. Н. Роль гипергликемии в развитии микрососудистых и кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета / Б.Н. Маньковский // Ліки України. – 2010. – №6(142). – С. 11-15.
43. Маньковский, Б. Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и

- неврологу / Б. Н. Маньковский, О. Н. Барна // Ліки України. – 2010. – №4(140). – С. 24-28.
44. Михайлов, А.А. Перспективы применения цитопротектора Мексикор в клинике внутренних болезней / А.А. Михайлов, А.А. Спасский // Медицин. – № 2(12). – С. 18-20.
45. Михин, В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П. Михин, В.В. Савельева // Ліки України. – 2009. – №7(133). – С. 87-94.
46. Мітченко, О.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
47. Мычка, В.Б. Особенности лечения сахарного диабета типа 2 на фоне сердечно-сосудистых осложнений / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – №1(13). – С. 23-25.
48. Несукай, Е.Г. Метаболический синдром и сахарный диабет – фокус на артериальную гипертензию / Е.Г. Несукай // Здоров'я України. – 2007. – №4. – С. 33-34.
49. Никонов, В.В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В. Никонов, А.Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. – 2009. – №4. – С. 22–23.
50. Обрезан, А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – №4(28). – С. 14-17.
51. Остроумова, О.Д. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и нефропатией: современные возможности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова, А.М. Батутина // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 6. — С. 191-195.
52. Паньків, В.І. Сучасна медична допомога хворим на цукровий діабет. Аналіз стандартів Американської діабетичної асоціації (2008) / В.І. Паньків // Практична ангіологія. – 2008. – № 2(13). – С. 7-16.



- 53.Паньків, В.І. Сучасна медична допомога хворим на цукровий діабет. Аналіз стандартів Американської діабетичної асоціації (2008) / В.І. Паньків // Практична ангіологія. – 2008. – № 3(14). – С.4-11.
- 54.Паньків, В.І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання Аналіз рекомендацій Європейського товариства з кардіології (ESC) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) / В.І. Паньків // Практична ангіологія. – 2007. – № 2(6). – С. 10-18.
- 55.Передерий, В. Г. Артериальная гипертензия и сахарный діабет / В. Г. Передерий, Н.Н. Безюк // Український кардіологічний журнал. – 2002. –№6. – С.106-113.
- 56.Полторак, В.В. Эффективность интенсивного контроля глюкозы относительно макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа под вопросом / В.В. Полторак // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – №1(19). – С. 25-28.
- 57.Приступюк О. В. Метаболічна терапія хворих на цукровий діабет / О. В. Приступюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – №6(30). – С.31-35.
- 58.Приходько В.Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях /В.Ю. Приходько //Ліки України.– 2009. – 4 (130). –27-30.
- 59.Проект робочих груп Асоціації кардіологів України з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії. Гіпертензивні кризи // Артериальная гипертензия. – 2011. – №3(17).
- 60.Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - К.:ПП ВМБ, 2008. - 80 с.
- 61.Рыбченко Ю.Б. Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом / Ю.Б. Рыбченко // Сімейна медицина. – 2008. – №2. – С.74-77

- 62.Рыбченко Ю.Б. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизм развития / Ю.Б.Рыбченко, Л.К. Соколова // Український медичний часопис. – №4(42). VII-VIII. –2004. – С. 92-97.
- 63.Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности / И.И.Садовникова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 18. – с.142-144.
- 64.Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Е.П. Свищенко // Здоров'я України. – 2006. – №14-1.– С. 22.
- 65.Сергієнко В. О. Цукровий діабет і добовий моніторинг артеріального тиску: діагностичне значення, перспективи використання (огляд літератури та власні дані) / В. О. Сергієнко // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – №4. – С.91-101.
- 66.Сіренко Ю. М. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу / Ю. М. Сіренко // Практична ангіологія. – 2006. – № 1(2). – С.16-19.
- 67.Скибчик В.А. Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет. Аналіз рекомендацій «Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання» Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) / В.А.Скибчик, Т.М. Соломенчук // Український медичний часопис. – №3(59)V-VI.– 2007. – С. 25-30.
- 68.Смирнов В. В. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом / В. В. Смирнов // Лечащий врач. – 2009. – №11.– С.22-25.
- 69.Соколова Л.К. Комплексная терапия больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом / Л.К. Соколова // Практична ангіологія.– 2009.– № 1(20).– С. 14-18.
- 70.Стародубова А.В. Суточное мониторирование артериального давления / А.В. Стародубова, А.А. Копелев // Практична ангіологія. – 2011. – № 2(41).– С.21-25.

71. Стаценко М.Е. Эффективность Мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью/М.Е.Стаценко, С.В.Туркина, Е.Д.Евтерева // Российский кардиологический журнал.—2009.—№6—С.49-55.
72. Стаценко М.Е. Возможности сочетанной терапии с Мексикором больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая, Г.П. Дудченко // Российский кардиологический журнал.— № 6. — С.52- 60.
73. Эльбаева А. Д. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и уровня глюкозы крови при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа : диссертация ... кандидата мед. Наук: 14.00.05. Владикавказ, 2008.- 119 с.
74. ACCORD. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // N Engl J Med. — 2008. — Vol. 358. — № 24. — P. 2544-2559
75. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1132-1133.
76. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // Medicographia. — 2001. — 23. — 95-99.
77. Cooper M. The prevalence of hypertension in patients with diabetes. In: Hypertension and diabetes (Ed. Mogensen CE). Lippincott Williams & Wilkins, London, 2003, 3–9.
78. Digivesi V., Lenuzza M., Digivesi G. "Prospects for use of antioxidants therapy in hypertension." Ann Ital Med Int 2001 Apr-Jun; 16(2): 93-100
79. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med. 2008 Jun 12; 358(24):2630–3. Epub 2008 Jun .
80. Fagan TC, Sowers J. Arch Intern Med 1999; 159: 1033–4.
81. Fuchtenbusch M, Hummel M., Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study

- compared with ACCORD study, *MMW Fortschr Med.* 2008 Apr 24; 150 (17):42–4.
82. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (6). – P. 580–591.
83. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–258.
84. Ho J.E., Paulre F., Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women’s Pooling Project. *Stroke* 2003;34:2812—2816.
85. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193–203.
86. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA–Diabetes trials. *Rev Med Liege*, 2008, Jul–Aug; 63(7–8):511–8.
87. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update. *Hypertension* 2001; 37: 1053–1059.
88. Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I., Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671—679.
89. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358; 2560–2572.
90. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of

- Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
91. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
92. Tuomilehto J., Rastenyte D., Qiao Q., Jakovljevic D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. De Fronso RA, Ferranini E, Keen H, Zimmet P, et al. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3rd edn. Milan. John Wiley Sons. 2004: 1345–1370.